

Rec'd PCT/PTO

10 SEP 2004

10/507309

PCT/JP 03/02862

日 本 国 特 許 庁

JAPAN PATENT OFFICE

#2

11.03.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 3月11日

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-066161

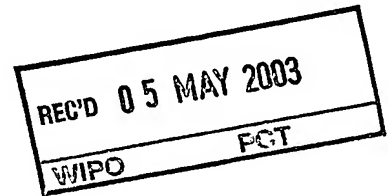
[ST.10/C]:

[JP 2002-066161]

出 願 人

Applicant(s):

科学技術振興事業団

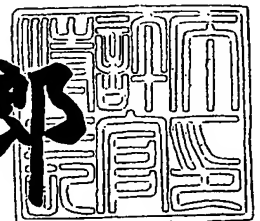


PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 4月15日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田信一郎



出証番号 出証特2003-3026535

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 NP02105-SH

【提出日】 平成14年 3月11日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 C07B 53/00
C07D231/54

【発明の名称】 ヒドラソンの不斉分子内〔3+2〕環化付加反応方法

【請求項の数】 5

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都千代田区猿樂町1-6-6-702

 【氏名】 小林 修

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都文京区西片2-16-8
サンパレス203

 【氏名】 山下 恭弘

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都文京区本郷1-30-13
パークヒルズ本郷402

 【氏名】 石谷 暖郎

【特許出願人】

 【識別番号】 396020800

 【氏名又は名称】 科学技術振興事業団

【代理人】

 【識別番号】 100093230

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 西澤 利夫

 【電話番号】 03-5454-7191

【手数料の表示】

 【予納台帳番号】 009911

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0013341

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 ヒドラゾンの不斉分子内〔3+2〕環化付加反応方法

【特許請求の範囲】

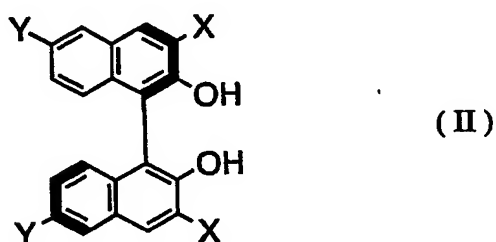
【請求項1】 次式（I）



（ただし、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基である）

で表されるジルコニウムアルコキシドと、次式（II）

【化1】

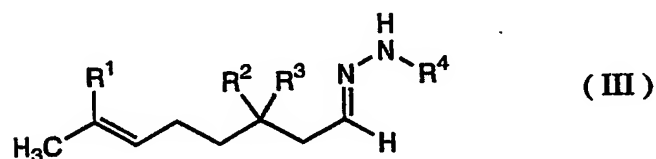


（ただし、Xはハロゲン原子、Yは水素原子またはハロゲン原子を示し、XとYは同一であってもよい）

で表されるピナフトール誘導体を混合して得られる不斉触媒系の存在下で、次式

(III)

【化2】



（ただし、R¹、R²、R³およびR⁴は、同一または別異に水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基である）

で表されるヒドラゾン誘導体を反応させることを特徴とするヒドラゾンの不斉分子内〔3+2〕環化付加反応方法。

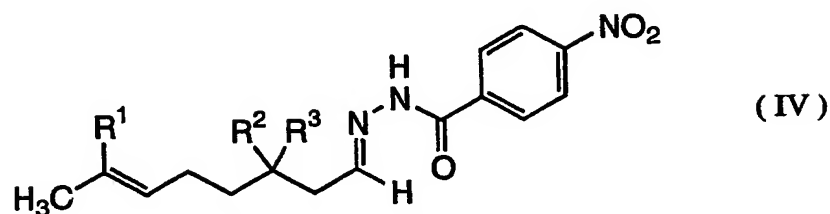
【請求項2】 一級アルコールの共存下で行う請求項1の不斉分子内〔3+2〕環化付加反応方法。

【請求項3】 一級アルコールは、n-プロパノールのである請求項2の不

斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応方法。

【請求項4】 ヒドラゾン誘導体は、次式 (IV)

【化3】



(ただし、 $R^1 \sim R^3$ はメチル基である)

で表される請求項1ないし3のいずれかの不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応方法。

【請求項5】 触媒系において使用されるジルコニウムアルコキシドは $Zr(O^tBu)_4$ である請求項1ないし4のいずれかの不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

この出願の発明は、ヒドラゾン誘導体の不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応に関するものである。さらに詳しくは、この出願の発明は、穏和な条件下でヒドラゾン誘導体を簡便かつ高効率に不斉分子内 [3 + 2] 環化する方法に関するものである。

【0002】

【従来技術とその課題】

自然界においては、タンパク質などをはじめとする多くの物質が光学活性物質であり、その立体構造に応じて特異的な生理活性を発現することが知られている。また、天然物には、窒素原子を含む化合物が多く見られ、中でも五員環骨格中に窒素原子を含むものの多くは分子機能の発現に大きく寄与していると考えられている。

【0003】

したがって、医薬、農薬、香料等の分野で課題となっている生理活性物質の全

合成では、含窒素化合物の立体選択的合成法を確立することが重要であるといえる。

【0004】

含窒素五員環骨格の構築に有用な方法の一つとして、 $[3+2]$ 付加環化反応があり、古くから研究がなされてきた。中でもニトロソなどの反応性の高い1,3-双極子を用いる付加環化反応は広く研究されており、不斉ルイス酸を用いる触媒的不斉反応の例も報告されている。一方、アリールもしくはアシルヒドラゾンの $[3+2]$ 付加環化反応については、1970年にHesseによりプロトン酸を触媒とするアリールもしくはアシルヒドラゾンとアルケンの付加環化反応が初めて報告された。さらに、1979年にはこの反応が熱的にも進行することがGriggsらによって報告された。その後、同種の反応がいくつか報告されているが、いずれも強酸性の条件下、あるいは熱的条件下での反応を要するものであり、ルイス酸を用いた穏和な条件下での反応はこれまで知られていなかった。

【0005】

この出願の発明者らは、これまでにキラルジルコニウム触媒を用いる不斉Mannich型反応、アザDiels-Alder反応、不斉Strecker反応などの様々な含窒素化合物の触媒的不斉合成反応について報告している。また、最近になって、10 mol%という触媒量のジルコニウムトリフラートを用いることにより穏和な条件下でも高収率、高ジアステレオ選択性でヒドラゾンの分子間 $[3+2]$ 環化付加反応が起こることを明らかにし、報告している。

【0006】

しかし、ヒドラゾンの分子内環化付加反応を穏和な条件下で行う簡便な方法については実現していなかったのが実情である。分子内 $[3+2]$ 付加環化反応は、多環を効率的に構築できるだけでなく、生成物のN-N結合を切断することにより環状の1,3-ジアミンへと誘導することができることからその有用性が高いといえる。

【0007】

この出願の発明は、以上のとおりの事情に鑑みてなされたものであり、従来技術の限界を克服し、通常の条件下において、高い立体選択性と収率でヒドラゾン

の不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応を行う方法を提供することを課題としている。

【0008】

【課題を解決するための手段】

この出願の発明は、以上のとおりの課題を解決するものとして、まず、第1には、次式 (I)

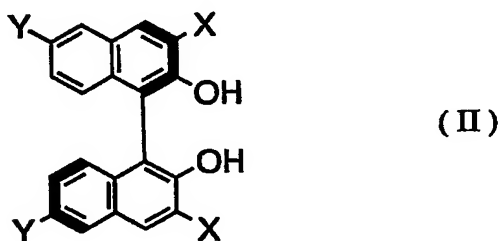


(ただし、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基である)

で表されるジルコニウムアルコキシドと、次式 (II)

【0009】

【化4】



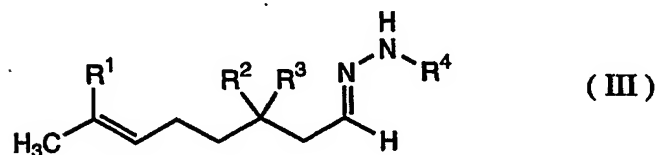
【0010】

(ただし、Xはハロゲン原子、Yは水素原子またはハロゲン原子を示し、XとYは同一であってもよい)

で表されるピナフトール誘導体を混合して得られる不斉触媒系の存在下で、次式 (III)

【0011】

【化5】



【0012】

(ただし、R¹、R²、R³およびR⁴は、同一または別異に水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基である)

で表されるヒドラゾン誘導体を反応させることを特徴とするヒドラゾンの不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応方法を提供する。

【0013】

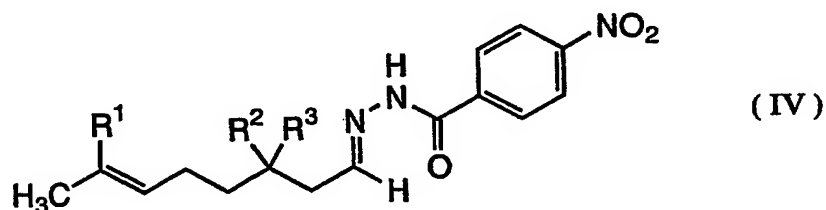
また、この出願の発明は、第2には、一級アルコールの共存下で行う前記の不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応方法を、第3には、一級アルコールがn-プロパノールのである不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応方法を提供する。

【0014】

さらに、この出願の発明は、第4には、ヒドラゾン誘導体が次式 (IV)

【0015】

【化6】



【0016】

(ただし、 $R^1 \sim R^3$ はメチル基である)

で表される請求項1の不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応方法を提供する。

【0017】

そして、この出願の発明は、第5には、触媒系において使用されるジルコニウムアルコキシドが $Zr(O^tBu)_4$ である前記いずれかの不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応方法をも提供する。

【0018】

【発明の実施の形態】

この出願の発明者らは、触媒量のジルコニウムトリフラートを用いることにより室温、有機溶媒中等の穏和な条件下でもヒドラゾンの分子間 [3 + 2] 付加反応が効率的に進行することを見出した。そして、触媒的不斉反応への展開についてさらなる鋭意研究を続けた結果、本願発明に至ったものである。

【0019】

すなわち、この出願の発明の不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応の方法におい

ては、触媒系として、次式 (I)

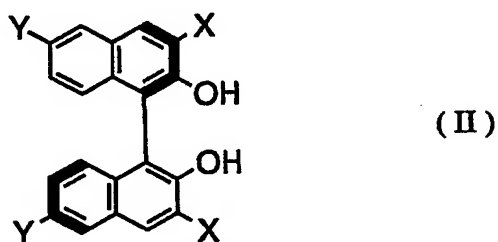


(ただし、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基である)

で表されるジルコニウムアルコキシドと、次式 (II)

【0020】

【化7】



【0021】

(ただし、Xはハロゲン原子、Yは水素原子またはハロゲン原子を示し、XとYは同一であってもよい)

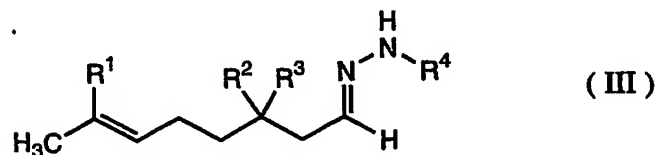
で表されるビナフトール誘導体を混合して得られるものを使用することにより、ヒドラゾン誘導体の分子内 [3 + 2] 環化が立体選択的に起こるのである。

【0022】

ヒドラゾンには、一般に、 $\text{RR}'\text{C}=\text{NNH}_2$ で表されるケトンヒドラゾンと $\text{RCH}=\text{NNH}_2$ で表されるアルデヒドヒドラゾンがあるが、この出願の発明の不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応方法では、ヒドラゾン誘導体はどのようなものであってもよい。例えば、次式 (III)

【0023】

【化8】



【0024】

で表される化合物が好ましく例示される。このとき、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、同一または別異に水素原子、または置換基を有していてもよい炭化水素基であ

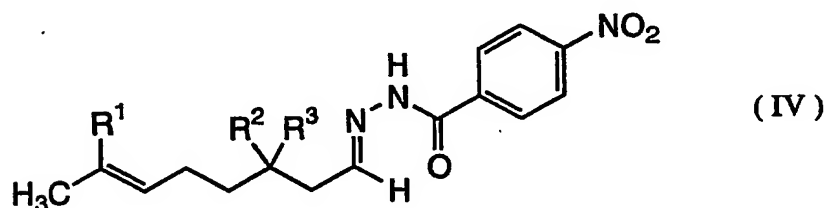
る。 R^1 、 R^2 および R^3 としては、ヒドラゾン誘導体の分子内〔3+2〕環化を阻害しないものであればとくに限定されないが、具体的には、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*t*-ブチル等のアルキル基やフェニル、ナフチル等の芳香族基、さらには、ハロゲン原子やO、N、Sを含有する置換基を有する炭化水素基が例示される。中でも、メチル、エチル等の短鎖アルキル基が好ましく挙げられる。また、 R^2 と R^3 は結合してひとつの環状置換基を形成していてもよい。例えば、チオケタール基が例示される。

【0025】

一方、 R^4 についても、 $R^1 \sim R^3$ と同様のものであってもよいが、中でもカルボニル基、ニトロ基、スルホン酸基等O、N、S等のヘテロ原子を有する炭化水素基や芳香族基が好ましく例示される。例えば、ヒドラゾン誘導体としては、次式(IV)

【0026】

【化9】



【0027】

に示される化合物が挙げられる。これ以外にも、 R^4 が4-ニトロ基を有さないベンゾイル基や4-ニトロ基以外の置換基を有するベンゾイル基であるものも、ヒドラゾン誘導体として好ましく例示される。

【0028】

以上のとおりのこの出願の発明の不斉分子内〔3+2〕環化付加反応方法では、これらの置換基 $R^1 \sim R^4$ は、環化反応によって得られる生成物中に残留する。したがって、目的とする含窒素化合物の構造に応じてこれらの置換基を適宜選択すればよい。

【0029】

この出願の発明の不斉分子内〔3+2〕環化付加反応方法は、以上のとおりに

の触媒系の存在下でヒドラゾン誘導体を反応させればよく、その反応条件は、とくに限定されない。しかし、とくに反応系に一級アルコールが共存する場合には、反応収率や立体選択性が高くなり、好ましい。このとき添加される一級アルコールの種類や量は限定されない。例えば、*n*-プロパノールを前記(II)のビナフトール誘導体に対して5～10当量添加すればよい。

【0030】

この出願の発明の不斉分子内[3+2]環化付加反応では、その他の反応の条件はとくに限定されないが、室温付近の反応温度やジクロロメタン等の有機溶媒中という穏和な条件下でも収率および立体選択性高く不斉分子内[3+2]環化付加反応が進行する点が特徴的である。反応溶媒としては、各種の有機溶媒が例示されるが、好ましくは、ジクロロメタン、ベンゼン、フルオロベンゼン、トルエンなどが例示される。前記のとおり、反応溶媒中に一級アルコールを添加することにより反応収率や立体選択性がより向上し、好ましい。

【0031】

もちろん、この出願の発明の方法により製造された含窒素化合物を、さらに各種の有機合成手法により反応、変換させ、所望の物質を得てもよい。例えば環化体のN-N結合を切断して光学活性な1,3-ジアミンを誘導することもできる。また、この出願の発明の不斉分子内[3+2]環化付加反応方法を実施した後に、生成物を精製するために、抽出、分離、ろ過、洗浄、乾燥等の一般的な操作を行ってもよい。

【0032】

以下、実施例を示してこの出願の発明についてさらに詳細に説明する。もちろん、この出願の発明は、以下の実施例に限定されるものではないことはいうまでもない。

【0033】

【実施例】

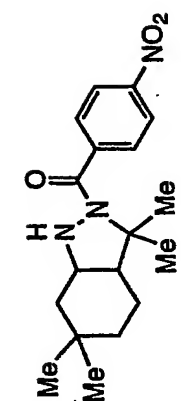
<参考例1> ルイス酸によるヒドラゾンの分子内[3+2]付加環化反応

次の化学式(A)に従って、各種の条件下でヒドラゾン誘導体の不斉分子内[3+2]環化付加反応を行った。

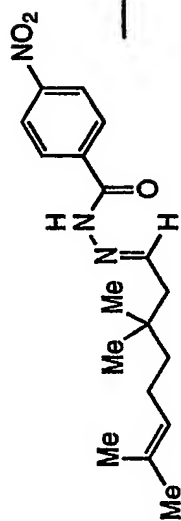
【0034】

【化10】

(A)



各種条件



【0035】

3-メチルシトロネラル由来のp-ニトロベンゾイルヒドラゾンに触媒量のスカンジウムトリフラートを作用させたところ、反応は円滑に進行し、目的の環状化合物が得られた。このとき、得られた環状化合物はtrans体のみであった。また、三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体 ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) やトリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH)、さらには、熱的条件によって上記の反応を行った。

【0036】

結果を表1に示した。

【0037】

【表1】

条件	収率 (%)
$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (10 mol%), CH_2Cl_2 , r.t.	quant
$\text{Zr}(\text{OTf})_4$ (10 mol%), CH_2Cl_2 , r.t.	quant
$\text{BF}_3\text{-OEt}_2$ (10 mol%), CH_2Cl_2 , r.t.	97
TfOH (10 mol%), CH_2Cl_2 , r.t.	93
toluene, reflux	90

【0038】

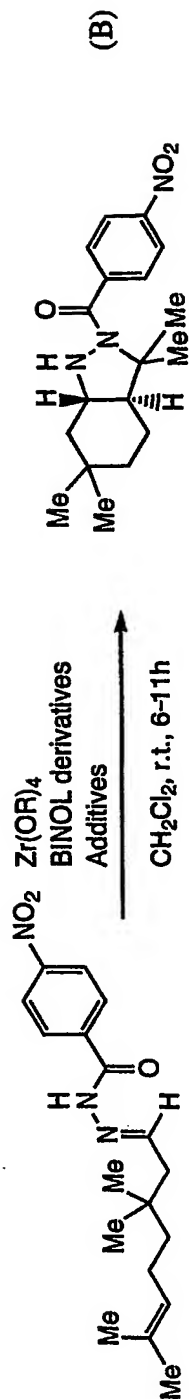
表1より、各種の触媒量の不斉ルイス酸を用いてヒドラゾンの不斉分子内 [3 + 2] 付加環化反応が実現されることが示唆された。

<実施例1> 各種不斉触媒系におけるヒドラゾンの不斉分子内 [3 + 2] 付加環化反応

次の化学式 (B) に示す反応を表2に示す各種の不斉触媒系を用いて行った。

【0039】

【化 11】



【0040】

4-ニトロベンゾイルヒドラゾンは、4-ニトロベンゾイルヒトラジンのジメチルホルムアミド（DMF）溶液に対し、1当量のアルデヒド（(S)-Citronella 1は市販のものをそのまま、3,3,7-Trimethyl-6-octenalおよび7-Methyl-6-octenal

1については、文献に記載の方法により求めた)を加え、室温下、アルデヒドが消失するまで数時間攪拌した。水を加えて、反応を停止し、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせて水で3回、飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過後、溶媒を減圧下留去し、残渣を酢酸エチル-ヘキサン(5:1)から再結晶した。原料のアルデヒドが残っている場合には、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、精製した後、再結晶した。

【0041】

反応収率および立体選択性を表2に示した。

【0042】

【表2】

Zr(OR) ₄ / mol%	BINOL / mol%	Additive / mol%	収率 (%)	ee / %
Zr(O ^t Bu) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 10	-	82	71
Zr(O ^t Bu) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 20	-	86	75
Zr(O ^t Bu) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 20	PrOH / 20	90	72
Zr(O ^t Bu) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 20	PrOH / 50	80	90
Zr(O ^t Bu) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 20	PrOH / 100	90	92
Zr(O ^t Bu) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 20	CF ₃ CH ₂ OH / 50	55	89
Zr(O ^t Bu) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 12	PrOH / 50	92	93
Zr(O ^t Bu) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 12	PrOH / 50, H ₂ O / 20	70	78
Zr(O ⁿ Pr) ₄ / 10	(R)-3,3'-Br ₂ BINOL / 12	-	82	92

【0043】

表2より、Zr(O^tBu)₄と前記(II)においてYが水素原子である3,3'-Br₂BINOLを混合して得られる触媒系を用いることにより、高い収率と立体選択性でヒドロソンの不斉分子内[3+2]環化付加反応が進行することが確認された。とくに、アルコールをZr(O^tBu)₄に対して5~10当量添加した系では、収率および立体選択性が顕著に向上した。

【0044】

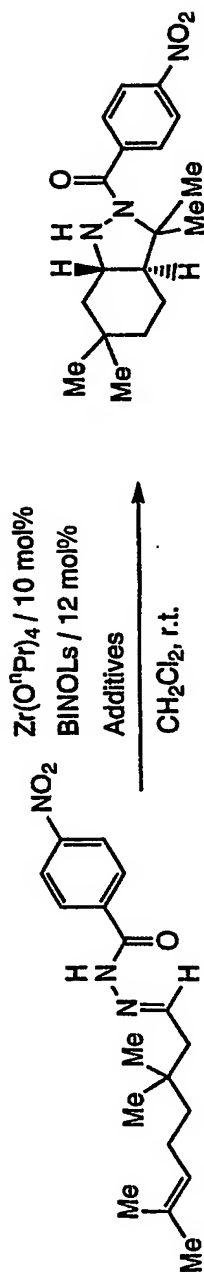
さらに、前記(II)においてYがBrまたはIであるBINOL誘導体を用いた触媒系では、一級アルコールを添加した場合にとくに高い反応収率と選択性が得ら

れた。

【0045】

【化12】

(C)



【0046】

【表 3】

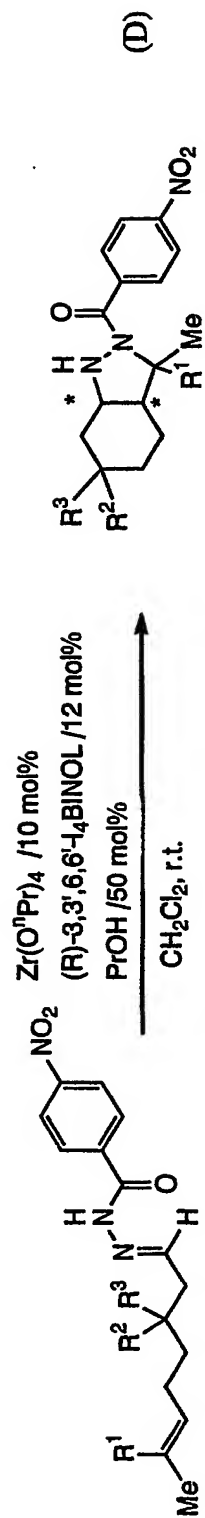
BINOL / mol%	Additive / mol%	時間	収率 (%)	ee / %
(R)-3,3',6,6'-Br ₄ BINOL	-	6 h	82	71
(R)-3,3',6,6'-I ₄ BINOL	-	6 h	86	75
(R)-3,3',6,6'-Br ₄ BINOL	PrOH / 50	4 h	90	72
(R)-3,3',6,6'-I ₄ BINOL	PrOH / 50	4 h	80	90
(R)-3,3',6,6'-I ₄ BINOL	PrOH / 50	11 h	90	92

【0047】

＜実施例 3＞ 各種ヒドラゾン誘導体の不斉分子内 [3 + 2] 環化付加反応
次式 (D) に従って、ヒドラゾンの β 位置換基の立体効果を調べた。

【0048】

【化 13】

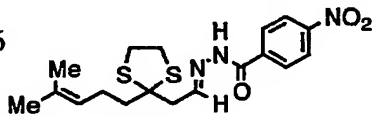


【0049】

反応時間、反応収率、および立体選択性を表4に示した。

【0050】

【表4】

反応	Hydrazone			Time	収率 (cis/trans)	ee / %
	R ¹	R ²	R ³			
1	Me	Me	Me	4.5 h	99 (<1 / >99)	-99
2 ^{a)}	Me	Me	Me	12 h	87 (<1 / >99)	-90
3	Me	Me	H	20 h	70 (17 / 83)	dr cis: 99/1 trans: 98/2
4 ^{b)}	Me	Me	H	20 h	77 (84 / 16)	dr cis: 8/92 trans: 73/27
5 ^{c)}	Me	H	H	64 h	62 (29 / 71)	13/92
6				12h	91 (<1 / >99)	-97

【0051】

表4より、 β 位に置換基を有するもので高い反応収率と立体選択性が得られることが確認された。また、 β 位に置換基を有さないものでは、反応性が低かったものの、3,3',6,6'-I₄BINOLをビナフトール源として調製した触媒系を用いることによりトランス体のエナンチオ選択性が高くなることが示された。

【0052】

一方、 β 位に置換基を1つのみ有するヒドラゾン誘導体では、(R)体のビナフトールからはトランス体が、(S)体のビナフトールからはシス体が優先して得られた。さらに、 β 位にチオケタール基を有する基質でも、収率および選択性が高くなることが確認された。

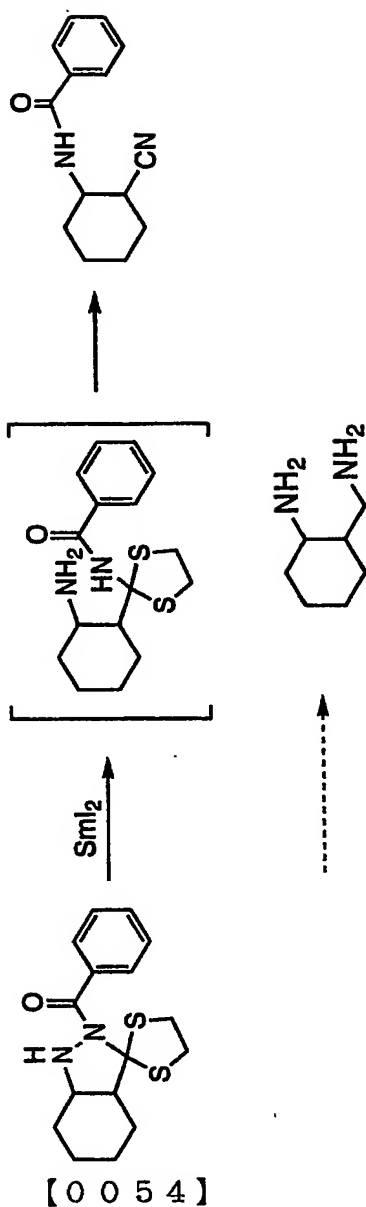
<参考例2> 生成物の誘導

以上のとおりの[3+2]付加環化反応において得られる環化体は、そのもの自体も興味深い化合物であるが、次式(E)のように、N-N結合を切断することにより、光学活性な1,3-ジアミンに変換することが可能であると考えられる。

【0053】

【化 14】

(E)



これらの1, 3-ジアミンはキラルリガンドとして用いることができる可能性があるだけでなく、抗癌剤シスプラチンの類縁体合成にも応用できると考えられる。

【0055】

発明者らの研究によれば、例えば次の環化体 a にヨウ化サマリウム (SMI_2) を

作用させたところ、後処理においてニトリル体が生成することがわかった。このニトリル体は、ニトリル基の還元およびベンゾイル基の脱保護によりアミノメチルシクロヘキシルアミンへと誘導することができるだけでなく、 β -アミノ酸へも誘導可能であると考えられる。したがって、非常に有用な化合物であるといえる。

【0056】

【発明の効果】

以上詳しく説明したとおり、この出願の発明により、通常の穏和な条件下において、高い立体選択性と収率でヒドラゾンの分子内〔3+2〕環化付加反応を行う方法が提供される。このような不斉分子内〔3+2〕環化付加反応は、天然物等に多く見られる含窒素化合物を立体選択的に合成する簡便な方法として有用性が高い。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 穏和な条件下において、高い立体選択性と収率でヒドラゾンの分子内〔3+2〕環化付加反応を行う簡便な方法を提供する。

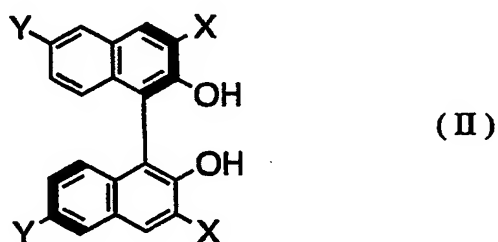
【解決手段】 次式（I）



（ただし、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基である）

で表されるジルコニウムアルコキシドと、次式（II）

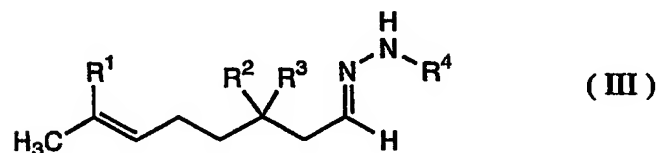
【化1】



（ただし、Xはハロゲン原子、Yは水素原子またはハロゲン原子を示し、XとYは同一であってもよい）

で表されるピナフトール誘導体を混合して得られる不斉触媒系の存在下で、次式（III）

【化2】



（ただし、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、同一または別異に水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基である）

で表されるヒドラゾン誘導体を反応させる。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [396020800]

1. 変更年月日	1998年 2月24日
[変更理由]	名称変更
住 所	埼玉県川口市本町4丁目1番8号
氏 名	科学技術振興事業団

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.